

氏名 本 郷 淳 司

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 医 学

学位授与番号 博 甲 第 1297 号

学位授与の日付 平成 6 年 3 月 31 日

学位授与の要件 医学研究科外科系産科婦人科学専攻

(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 A comparison of in vitro platinum-DNA adduct formation
between cisplatin and carboplatin

(シスプラチンとカルボプラチンのin vitroにおけるプラチナ
—DNA付加体形成の比較)

論文審査委員 教授 難波 正義 教授 産賀 敏彦 教授 二宮 善文

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

シスプラチンとカルボプラチンによるプラチナ—DNA付加体形成をpUC18プラスミドDNAを用いて*in vitro*で比較検討した。これら薬剤で損傷されたpUC18 DNAは、損傷依存性にコンホメーションの変化をきたし、この変化度で付加体形成の程度を知ることが出来る。カルボプラチンは、シスプラチンと同程度のDNA付加体を形成するために、約10倍の薬物濃度と7.5倍の反応時間を要した。またカルボプラチンによるDNA付加体形成は、反応液のpHが高くなることにより促進された。カルボプラチン処理プラスミドを鋳型としてSequenaseでDNA合成をさせると、プラチナ付加体形成部位でDNA合成が止まる。この性質を利用して付加体形成塩基を同定した結果、カルボプラチン処理では、DNA上のGG>AG>GA>GNG等の塩基配列とこの頻度順で鎖内架橋付加体が形成されており、シスプラチン処理の結果と酷似していた。カルボプラチン処理pUC 18 DNAをDNase IとSl nucleaseで分解して高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、隣接したグアニン間付加体由来すると考えられるプラチナ付加体[d(pGpG)>Pt(NH₃)₂]ピークが観察された。これらの結果から、カルボプラチン処理で形成されたDNA付加体はシスプラチンのそれと同じプラチナ付加体で、両薬剤の臨床効果、副作用の違いは、体内薬理動態として活性な形に変る速度の違いによると推定された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は、抗癌剤シスプラチン及びカルボプラチンのDNA結合様式を検討したものである。カルボプラチンは、シスプラチンと同程度のDNA結合体を形成するために、薬10倍の薬剤濃度と7.5倍の反応時間を要した。また、カルボプラチンはシスプラチンと同じくDNA上のGG>AG>GA>GNGの塩基配列頻度で架橋を形成することを示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。